イブグリース皮下注 250mg オートインジェクター
イブグリース皮下注 250mg シリンジ

2.4　非臨床試験の概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.4　非臨床試験の概括評価 1
2.4.1　非臨床試験計画概略 1
2.4.1.1　毒性試験戦略 2
2.4.1.1.1　毒性試験に用いる動物種の選択 2
2.4.1.1.2　毒性試験の用量設定及び投与方法 2
2.4.1.2　非臨床評価における留意点 3
2.4.1.2.1　AD 病態モデルを用いた薬効評価の欠如 3
2.4.1.2.2　トキシコキネティクス評価 3
2.4.1.2.3　原薬の製造工程変更 3
2.4.1.2.4　がん原性評価 3
2.4.1.3　不純物の評価 4
2.4.2　薬理 4
2.4.3　薬物動態 4
2.4.4　毒性 4
2.4.5　総括及び結論 4
2.4.6　参考文献 5

2.4　非臨床試験の概括評価

インターロイキン（interleukin：IL）-13 は、2 型ヘルパーT（T helper type 2：Th2）細胞及びナチュラルキラー細胞を含む CD4+細胞並びに肥満細胞、好塩基球、好酸球及び 2 型自然リンパ球から分泌されるサイトカインである。IL-13 は、皮膚バリア機能障害、皮膚炎症、アレルギー反応、及び苔癬化などの病態を引き起こすアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）の中心的な病態生理学的炎症性メディエーターであると考えられている。

レブリキズマブは、可溶性ヒト IL-13 に高い親和性で結合する免疫グロブリン（immunoglobulin：Ig）G4 モノクローナル抗体である。レブリキズマブは IL-13 に結合することにより、IL-4 受容体αサブユニット（IL-4 receptor alpha：IL-4Rα）及び IL-13 受容体α1 サブユニット（IL-13 receptor alpha 1：IL-13Rα1）からなる受容体複合体を介した IL-13 シグナル伝達を特異的に阻害する。IL-13 シグナル伝達の阻害は、AD 等の IL-13 が主要な病因である疾患に有効であることが期待される。

本申請資料は、既存治療で効果不十分な AD を有する成人患者及び青少年患者（12 歳以上 18 歳未満かつ体重 40 kg 以上）を適応としたレブリキズマブの使用を申請するものである。

本項には、レブリキズマブの開発に際し実施した非臨床試験成績の概括評価を示す。

2.4.1　非臨床試験計画概略

レブリキズマブの非臨床試験計画は、その薬効薬理、薬物動態及び潜在的毒性を特徴づけ、AD 患者を対象とした臨床試験及び承認申請をサポートするために立案された。

レブリキズマブの薬理学的評価として、in vitro における IL-13 への結合親和性、結合部位並びに受容体複合体形成及びシグナル伝達に対する阻害作用を評価した。レブリキズマブはヒト及び非ヒト霊長類（カニクイザル）の IL-13 に特異的であり、げっ歯類の IL-13 には結合しなかった。AD でみられる IL-13 濃度上昇を伴う非ヒト霊長類の AD 病態モデルは確立されていないことから、AD 病態モデルを用いた薬効評価は実施しなかった（CTD 第 2.6.2 項参照）。

レブリキズマブをカニクイザルに単回静脈内（intravenous：IV）投与した際の薬物動態（pharmacokinetics：PK）評価により、反復投与毒性試験における適切な投与頻度を確定するための情報、特に血清中消失半減期（elimination half-life：$T_{1/2}$）が得られた。サルを用いた反復 IV 及び皮下（subcutaneous：SC）投与毒性試験において、レブリキズマブのトキシコキネティクス（toxicokinetics：TK）パラメータが得られ、母動物から胎児及び出生児へのレブリキズマブの移行性に関するデータも得られた。バリデートされた生体試料分析法を用いて、TK パラメータ及び抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA、抗レブリキズマブ抗体）を測定した。レブリキズマブは異化されて低分子ペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられることから、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH）S6 (R1)ガイドラインに従い、分布、代謝、及び排泄試験は実施しなかった（CTD 第 2.6.4 項参照）。

レブリキズマブについて、ICH S6 (R1) ガイドラインに従い、カニクイザルを用いた一連の毒性試験、すなわち、単回投与 PK 試験における忍容性評価（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準［Good Laboratory Practice：GLP］非適用）、6 週間、13 週間、及び 9 ヵ月間反復投与毒性試験、雄受胎能試験、雌受胎能試験、胚・胎児発生に関する試験（embryo-fetal

development：EFD 試験）、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（pre- and postnatal development：PPND 試験）、並びにヒト及びサルの正常組織を用いた組織交差反応性試験で評価した。

反復投与時の毒性は、様々な年齢及び発達段階（幼若期、春期発動前後、及び性成熟後）のサルを用いて評価した。これらの試験及び PPND 試験から、12 歳以上の小児～青年期及び成人の患者への適用をサポートする非臨床安全性情報は得られているものと考える。

免疫毒性の評価項目として、血液学的検査（すべての試験）、末梢血免疫表現型検査（反復投与毒性試験及び PPND 試験の出生児）、リンパ系組織の病理組織学的検査（反復投与毒性試験、受胎能試験、及び PPND 試験の出生児）、並びに抗原に対する T 細胞依存性の抗体産生の評価（PPND 試験の出生児）を実施した。反復投与毒性試験において、心血管系、呼吸系、及び中枢神経系に対する安全性薬理評価を実施した。

遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。レブリキズマブのがん原性評価は、レブリキズマブの非臨床データ及び IL-13 の機能に関する公表文献を精査することにより実施した。

毒性試験（単回投与 PK 試験を除く）、TK 試験、及び安全性薬理評価は、GLP に従い、経済協力開発機構（Organisation for Economic Cooperation and Development：OECD）加盟国の試験施設で実施した。

2.4.1.1　毒性試験戦略

2.4.1.1.1　毒性試験に用いる動物種の選択

レブリキズマブはヒト及びサルの IL-13 に特異的であり、ヒト及びカニクイザルの IL-13 にピコモルレベルの親和性で結合する（CTD 第 2.6.2 項参照）。レブリキズマブはラット及びマウスの IL-13 には結合しないことから、レブリキズマブの毒性試験に用いる動物種としてカニクイザルを選択した。ヒト及びカニクイザルの正常組織に対してレブリキズマブの交差反応性結合が認められない点からも、カニクイザルが適切な動物種であることが裏付けられる。

2.4.1.1.2　毒性試験の用量設定及び投与方法

臨床投与経路をサポートするため、レブリキズマブをサルに IV 又は SC 投与した。反復投与時の投与頻度は、サルに単回 IV 投与したときの $T_{1/2}$（9～25 日）に基づき、週 1 回とした。

モノクローナル抗体は標的に対する特異性が高いことから、その毒性は、多くの場合、標的阻害に関連した過度の薬理作用として発現する。したがって、高用量には、レブリキズマブの循環血中レベルが標的を飽和させる濃度を超え、かつ臨床曝露量に達するような用量を設定した。反復投与毒性試験及び受胎能試験の高用量（25 mg/kg）は、単回投与で忍容性が認められたこと、循環血中 IL-13 を飽和させると予想されること、また臨床最高用量より十分高い用量比であることから選択した。その後、反復投与試験で 25 mg/kg の用量を SC 投与又は IV 投与したときのレブリキズマブの曝露量は、臨床最高投与レジメン（試験 1 日目及び 14 日目に 500 mg 投与、その後 2 週間ごとに 250 mg 投与）の 10 倍以上であることが確認された。低用量（5、1、又は 0.05 mg/kg）は、レブリキズマブの全身曝露量が、臨床での曝露量範囲内又はこれをわずかに上回ると予想される用量を設定した。

EFD 試験及び PPND 試験では、予定されている治療用投与レジメンを反映するため、サルに負荷用量のレブリキズマブを単回 SC 投与した後、維持用量を毎週 SC 投与した。高用量群には

150 mg/kg を単回負荷投与した後 50 mg/kg/週を投与した。高用量は、臨床曝露量に対する適切な曝露量比が得られるように選択した。

2.4.1.2　非臨床評価における留意点

レブリキズマブの非臨床成績を評価する上での留意点とその考察を以下に示す。

2.4.1.2.1　AD 病態モデルを用いた薬効評価の欠如

レブリキズマブはカニクイザルの IL-13 に反応性を示すが、AD でみられる IL-13 濃度上昇を伴うカニクイザルの AD 病態モデルは確立されていないことから、AD 病態モデルを用いた薬効評価は実施しなかった。レブリキズマブの in vivo での IL-13 阻害作用は、マウスを用いた IL-13 誘発肺炎症モデルで評価した。レブリキズマブは、ヒト IL-13 による気道の炎症、リモデリング、及び IL-13Rα2 誘導に対して阻害作用を示した。

2.4.1.2.2　トキシコキネティクス評価

6 週間、13 週間、及び 9 ヵ月間の反復投与毒性試験、いずれの試験でも反復投与時の血清中濃度は測定したものの TK パラメータは算出しなかったが、雄受胎能試験及び雌受胎能試験では最高血清中濃度（C_{max}）及び血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）を算出した。様々な毒性試験（SC 及び IV 投与）から得られたレブリキズマブの TK データから、用量が同じ又は同程度であれば曝露量（血清中濃度、AUC、又は両方）は投与経路に関わらず同程度であったことから、試験間の比較、並びにレブリキズマブ及び不純物の曝露量に基づく安全域の推定には、9 ヵ月間反復投与した雌受胎能試験から得られた TK データを用いた。

2.4.1.2.3　原薬の製造工程変更

カニクイザルを用いた毒性試験は、チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）細胞由来の毒性試験用ロット又はマウス骨髄腫（NS0）細胞由来の毒性試験用ロットのいずれかを用いて実施した。CHO 細胞由来のロットは、同細胞由来の臨床用ロット及び市販用ロットと同様の分析法で特性を決定した（雄受胎能試験及び PPND 試験）。NS0 細胞由来のロットは旧来の方法で特性解析した。両細胞株由来の毒性試験用ロット間で原薬の純度及び不純物濃度は総じて同程度（表 2.6.7.4-1）であり、また、サルにおけるレブリキズマブの曝露量は試験間でおおむね同程度であった。さらにラットでは、各細胞株由来のレブリキズマブを単回投与したときの PK パラメータは同程度であった（CTD 第 2.6.4.3.1.1 項参照）。

2.4.1.2.4　がん原性評価

ICH S6 (R1)に従い、レブリキズマブの毒性試験で得られた所見及び IL-13 の機能に関する公表文献に基づき、レブリキズマブのがん原性について総合的に評価したところ、がん原性の懸念は低く、さらなる試験は必要ないと結論づけた（CTD 第 2.6.6.5 項を参照）。

2.4.1.3　不純物の評価

レブリキズマブの不純物の毒性は、レブリキズマブの毒性試験の一環として評価した（CTD 第 2.6.6.8.3 項参照）。レブリキズマブの原薬及び製剤の不純物規格値は、毒性プロファイル及び安全域に基づくと、妥当なものと考える。

2.4.2　薬理

薬理試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.2.1 項）参照。

2.4.3　薬物動態

薬物動態試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.4.1 項）参照。

2.4.4　毒性

毒性試験の概要文のまとめ（CTD 第 2.6.6.1 項）参照。

2.4.5　総括及び結論

カニクイザルを用いたレブリキズマブの反復投与毒性試験及び受胎能試験での忍容性は良好であった。毒性試験の中で心血管系、呼吸系、及び中枢神経系に対する安全性薬理評価を実施したところ安全性上の懸念は認められず、全身及び免疫系にも毒性及びレブリキズマブ投与に明らかに起因する変化は認められなかった。性成熟した動物の生殖器系、胚・胎児発生、及び妊娠中にレブリキズマブを投与された母サルからの出生児の生後発達（出生児の免疫系発達を含む）に対し、レブリキズマブは影響を及ぼさなかった。

レブリキズマブ投与と関連する可能性あり又は関連性不明と考えられるいくつかの所見（1 例で軽度の注射部位反応、1 例で全身性の注入反応、1 例で多臓器動脈炎[1]、1 例で血清中の多クローン性高免疫グロブリン血症、及び性成熟した雌の一部で複数の器官に嚢胞 1）が見られたものの、いずれも孤発例または単一の試験での発現であり、試験間で一貫性のある所見はなかった。このうち、動脈炎、高免疫グロブリン血症、及び嚢胞の発現は、偶発的で自然発生性の所見である可能性が高いと考えられた。

サルを用いた毒性試験において、レブリキズマブによる標的阻害を介した毒性が生じることを示す所見は見られなかった。これは、組織交差反応性試験でレブリキズマブがカニクイザルの組織に結合しなかったことと一致する結果であった。レブリキズマブはヒト組織にも結合しないことから、非臨床毒性プロファイルはおおむねヒトに外挿可能と考えられる。

IL-13 は免疫機能及び炎症に重要な役割を有するが、レブリキズマブを健康なサルに投与しても自然免疫及び体液性免疫の評価項目に特記すべき影響は生じなかった。なお、レブリキズマブのアトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験で比較的よく見られる有害事象は、レブリキズマブ投与群及びプラセボ群で同様の傾向であった。結膜炎関連事象の発現割合が、プラセボ群と比較してレブリキズマブ群で高かった（CTD 第 2.7.4 項参照）。

[1] 病理組織学的検査における所見

レブリキズマブを妊娠サルに投与すると胎児及び出生児におけるレブリキズマブの曝露が確認され、モノクローナル抗体を含む免疫グロブリンが FcRn を介して胎盤移行するとの知見（Bowman et al. 2013）と一致する結果であった。

動物を用いるがん原性試験は実施しなかった。いずれの毒性試験でも増殖性及び前がん性の変化は認められず、公表文献の精査からも、レブリキズマブががん原性を有する可能性は低いと考えられた。レブリキズマブの臨床試験においても、レブリキズマブ投与に関連するすべての悪性腫瘍及び特定の悪性腫瘍のいずれの発現増加も示唆されていない。なお、レブリキズマブの発がんリスクについては文献報告を含む自発報告にて評価予定である。

レブリキズマブの Fcγ受容体（FcγRIII を含む）及び補体 C1q に対する結合親和性は低いことから、抗体依存性細胞障害（antibody-dependent cellular cytotoxicity：ADCC）及び補体依存性細胞障害（complement-dependent cytotoxicity：CDC）を誘発するリスクは低いことが示唆された（CTD 第 3.2.S.3.1.4.2 項参照）。

レブリキズマブの毒性試験における NOAEL での曝露量を臨床曝露量と比較した（表 2.4-1）。毒性試験において標的器官毒性は認められず、NOAEL はいずれも用いた最高用量であった。反復投与毒性試験の NOAEL（25 mg/kg）での定常状態におけるレブリキズマブ曝露量は、臨床曝露量の約 15 倍（青少年）及び 18 倍（成人）であり、適切な安全域が得られている（表 2.4-1）。

結論として、これまでに完了したレブリキズマブの非臨床薬理試験、薬物動態試験、及び毒性試験は、アトピー性皮膚炎の患者（成人及び 12 歳以上 18 歳未満の青少年）の治療におけるレブリキズマブの使用を支持するものと考える。

表 2.4-1.　ヒトの曝露量に基づくレブリキズマブの安全域

試験種	投与量及び投与経路	C_{max} (μg/mL)	C_{max} に基づく曝露量比	$C_{av,ss}$ (μg/mL)	$C_{av,ss}$ に基づく曝露量比
サル、NOAEL[a]	25 mg/kg、IV、QW	2163[b]	NA	1640[b]	NA
成人	500 mg SC を W0 及び W2 に負荷投与後、250 mg SC 、Q2W	108[c] (68.8-173)	20x	92.0[c] (52.6-164)	18x
青少年	500 mg SC を W0 及び W2 に負荷投与後、250 mg SC 、Q2W	129[c] (77.9-201)	17x	111[c] (63.9-183)	15x

略号：$C_{av,ss}$ = 定常状態での投与間隔を通した平均血清中濃度、C_{max} = 最高血清中濃度、IV = 静脈内、NA = 該当なし、NOAEL = 無毒性量、W0 = 0 週目、W2 = 2 週目、QW = 週 1 回、Q2W = 2 週ごと、SC = 皮下。

a　カニクイザルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験、9 ヵ月間雌受胎能試験の NOAEL。

b　反復投与毒性試験のトキシコキネティクスデータが限定的であったため、曝露量比の算出には雌受胎能試験のデータを使用している。$C_{av,ss}$ は 57 日目から 267 日目まで測定された濃度である。

c　中央値（5%、95%信頼区間）で示したヒトの C_{max} 及び $C_{av,ss}$ 曝露量は、第 3 相の青少年及び成人被験者の体重分布に基づいて、各維持期間のレジメン及び集団での 500 例の仮想被験者のシミュレーションから得た（CTD 第 2.7.2.5 項）。

2.4.6　参考文献

Bowman CJ, Breslin WJ, Connor AV, et al. Placental transfer of Fc-containing biopharmaceuticals across species, an industry survey analysis. *Birth Defects Res (Part B)*. 2013; 98:459-85.